



*Received 120
1/a NK*

A/gz

IN THE UNITED STATES PATENT & TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application

WILLY ZWAHLEN

Serial No. 125,529, filed February 28, 1980

For: PROCESS

#3
jd
RECEIVED

MAY 16 1980

GROUP 120

CLAIM FOR RIGHT OF PRIORITY

Nutley, New Jersey 07110

April 28, 1980

Honorable Commissioner of Patents & Trademarks

Washington, D. C. 20231

S i r:

Under the provisions of 35 U.S.C. (1952) 119 and Rule 55, the benefit of priority of the filing date of prior foreign application(s) listed below is claimed for the present U.S. application.

<u>No.</u>	<u>Filing Date</u>	<u>Country</u>
2104/79	March 2, 1979	Switzerland

The Declaration of the present U.S. application contains a recitation of the foreign application(s) listed above.

A certified copy of each foreign application listed above is attached hereto.

Respectfully submitted,

William G. Isgro
Attorney for Applicant(s)

WGI/av
F 977A-1*
Enc.

William G. Isgro (Reg. No. 22041)
340 KINGSLAND STREET
NUTLEY, NEW JERSEY 07110
Phone: 201 - 235-4393



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT CONFÉDÉRATION SUISSE CONFEDERAZIONE SVIZZERA

RECEIVED

MAY 16 1980

GROUP 120

Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen überein mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet spécifiée à la page suivante.

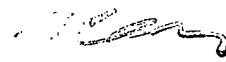
Attestazione

Gli uniti documenti sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto specificata nella pagina seguente.

Bern, 28. Feb. 1980

Bundesamt für geistiges Eigentum
Office fédéral de la propriété intellectuelle
Ufficio federale della proprietà intellettuale

Der Sektionschef / Le chef de section / Il capo di sezione


1980

Voraussichtliche Klasse(n): C07D

Patentgesuch Nr. 2 104/79-0

Patent-
bewerber: F. Hoffmann-La Roche
& Co. Aktiengesellschaft
Grenzacherstr. 124-184
4002 Basel
Schweiz

Titel: Verfahren zur Herstellung eines Carbazolderivates.

Datum der
Anmeldung: 2. 3.79

Priorität: -

Referenz: RAN 4001/104

Unveränderliches Exemplar
Exemplaire inviolable
Essenbare Inmoleküle

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel, Schweiz

RAN 4001/104

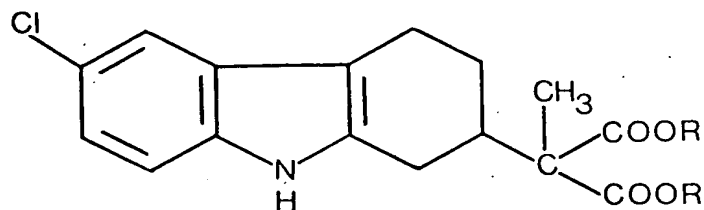
Verfahren zur Herstellung eines Carbazolderivates

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung der für ihre pharmazeutischen Eigenschaften bekannten 6-Chlor- α -methyl-carbazol-2-essigsäure.

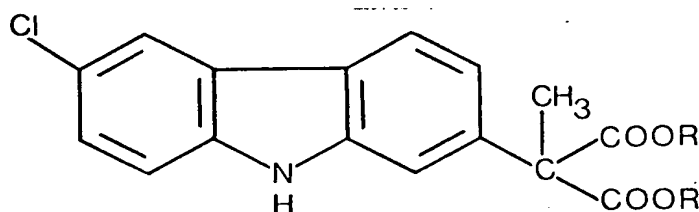
Bisher wurde diese Verbindung durch Behandlung
5 von 6-Chlor- α -methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-essigsäure-äthylester mit einem Aromatisierungsmittel, wie p-Chloranil, und anschliessende Hydrolyse des erhaltenen 6-Chlor- α -methyl-carbazol-2-essigsäure-äthylesters hergestellt. Ein Nachteil dieses bekannten Verfahrens besteht in
10 der Verwendung von Aromatisierungsmitteln, wie p-Chloranil, die zur Bildung von unerwünschten Nebenprodukten, insbe-

sondere schlecht verwertbaren chlorhaltigen Nebenprodukten, führen. Ein weiterer Nachteil dieses Verfahrens liegt in der Tatsache, dass das Aromatisierungsmittel nicht ohne weiteres abgeführt und nur aufwendig regeneriert werden
5 kann.

Hingegen wird mit der vorliegenden Erfindung ein Verfahren bereitgestellt, womit 6-Chlor- α -methyl-carbazol-2-essigsäure ohne die erwähnten Nachteile in hoher Ausbeute hergestellt werden kann. Es ist dadurch gekennzeichnet, dass
10 man eine Verbindung der Formel



worin R nieder-Alkyl ist,
durch Behandlung mit Chlor aromatisiert und die erhaltene
Verbindung der Formel



15

worin R die obige Bedeutung hat,
hydrolysiert und decarboxyliert.

Der nieder-Alkylrest R in den Verbindungen I ist verzweigt oder vorzugsweise geradkettig. Beispiele von solchen Resten sind Methyl, Aethyl, Propyl, Isopropyl und Butyl, wobei die zwei ersten, insbesondere Aethyl, 5 bevorzugt sind.

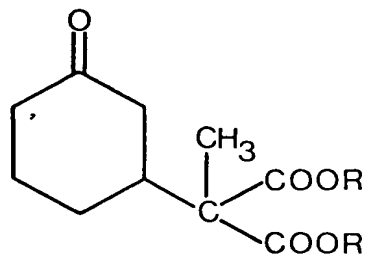
Die Aromatisierung einer Verbindung der Formel I wird zweckmässigerweise in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Toluol, Methylenchlorid oder Aethylenchlorid, vorzugsweise Toluol, bei erhöhter Temperatur, nämlich bis zur 10 Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches, und unter langsamer Zugabe des Chlors durchgeführt. Vorzugsweise wird das Chlor innerhalb von etwa 2 bis 8 Stunden, besonders bevorzugt etwa 4 Stunden, zugegeben. Bei Verwendung von Methylenchlorid beträgt die Aromatisierungstemperatur 15 zweckmässigerweise etwa 40°C und bei Verwendung von Toluol zwischen etwa 50°C und Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise etwa 75°C.

Man kann die Verbindung II in an sich bekannter Weise, z.B. durch Kristallisation, aus dem Reaktionsgemisch iso- 20 lieren oder in situ in der darauffolgenden Reaktionsstufe des erfindungsgemässen Verfahrens verwenden.

Die gleichzeitige Hydrolyse und Decarboxylierung der Verbindungen II kann in an sich bekannter Weise durch Behandlung mit Säuren, z.B. mittels Eisessig in Gegenwart 25 einer Halogenwasserstoffsäure, wie Salzsäure, durchgeführt werden.

Das erfindungsgemässe Verfahren kann diskontinuierlich oder vorzugsweise kontinuierlich durchgeführt werden.

Die Ausgangsverbindungen I können dadurch erhalten 30 werden, dass man einen α -Methyl-3-oxocyclohexan-malonsäure-di-niederalkylester der Formel



III

worin R die obige Bedeutung hat,
mit p-Chlorphenylhydrazin, zweckmässigerweise in einem
inerten organischen Lösungsmittel, wie einem Alkanol,
5 z.B. Aethanol, bei einer Temperatur zwischen etwa 25
und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, umgesetzt.

Beispiel

In einem 100 l Reaktionskessel werden 2,5 kg (6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-carbazolyl)-methyl-malonsäure-diäthylester eingetragen und 75 l Toluol zugegeben. Unter
5 Rühren wird auf 75°C erhitzt und der Kessel auf -0,6 bar evakuiert. Innerhalb von 4 Stunden werden 940 g gasförmiges Chlor langsam eingeleitet.

Die Reaktionslösung wird auf 20°C abgekühlt. Man gibt
10 l ionenarmes Wasser zu. Der pH-Wert der Wasserphase
10 wird mit 1,25 kg Natriumbicarbonat auf 8-9 gestellt und die Wasserphase wird abgetrennt. Zur Toluolphase werden 10 l ionenarmes Wasser gegeben, das Gemisch wird gerührt und die Wasserphase abgetrennt. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 15 l Methylenchlorid extrahiert. Die
15 Methylenchloridphase wird unter Vakuum eingedampft, die Toluolphase hinzugefügt und unter Vakuum bis zu einem Endvolumen von 5 l konzentriert. Dann wird auf 0°C abgekühlt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Das Produkt wird genutscht und mit 1 l Toluol gewaschen. Nach
20 Trocknen über Nacht unter Vakuum bei 60°C werden 2,1 kg (85% der Theorie) (6-Chlor-2-carbazolyl)-methyl-malonsäure-diäthylester erhalten, Smp. 134-136°C.

Die Mutterlaugen mehrerer Ansätze werden auf 1/10 ihres Volumens konzentriert. Nach Kristallisieren erhält
25 man zusätzliche 170 g (6,8%) Produkt pro Ansatz.

Ein Gemisch von 247 g (6-Chlor-2-carbazolyl)-methyl-malonsäure-diäthylester, 1,9 l Eisessig und 1,9 l 6N Salzsäure wird über Nacht unter Rühren unter Rückfluss erhitzt und die entstandene schwarze Lösung auf Raumtempera-
30 tur abgekühlt. Der gebildete Feststoff wird filtriert, mit Essigsäure/Wasser (1/1) und Wasser gewaschen und getrocknet. Die erhaltenen 192 g rohe 6-Chlor- α -methyl-carbazol-2-essigsäure werden in 1,2 l 1N Kaliumhydroxyd gelöst, die Lösung wird mit vier 300 ml Portionen Diäthyläther extra-

hiert und unter Abkühlung im Eisbad unter Stickstoff durch Zugabe von 100 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert. Es wird 15 Minuten gerührt, der ausgefallene Feststoff filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält
5 167,7 g Produkt. Die letzte Reinigung erfolgt durch Kristallisieren aus 4,7 l kochendem 1,2-Dichloräther mit 8,0 g Aktivkohle. Die Lösung wird über Nacht abgekühlt, die Kristalle werden filtriert, mit Dichloräthan gewaschen und getrocknet. Man erhält 103,8 g (57,3% der Theorie) fast
10 weisse 6-Chlor- α -methylcarbazol-2-essigsäure, Smp. 198,5-201°C.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

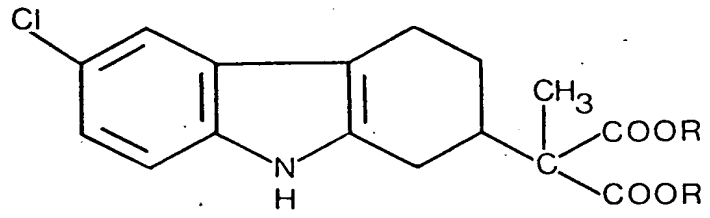
2,5 g Natrium werden 325 ml Aethanol zugesetzt, der
15 Lösung 200 g Methylmalonsäure-diäthylester innerhalb von 5 Minuten zugesetzt und das Gemisch wird eine Stunde gerührt. Innerhalb von einer Stunde wird dann eine Lösung von 100 g 2-Cyclohexan-1-on in 130 ml Aethanol zugesetzt. Das Gemisch wird über Nacht gerührt. Nach Zusatz von 20 ml
20 Essigsäure wird das Gemisch eingedampft, das entstandene Oel in 1,3l l Diäthyläther gelöst und mit Wasser gewaschen. Die Aetherlösung wird getrocknet, filtriert und nochmals getrocknet, der Aether unter vermindertem Druck entfernt und das zurückbleibende Oel unter Vakuum destilliert. Man erhält
25 211,5 g (75,4% der Theorie) α -Methyl-3-oxocyclohexan-malonsäure-diäthylester, Siedepunkt 129-130°C/0,2.

Ein Gemisch von 100 g α -Methyl-3-oxocyclohexan-malonsäure-diäthylester, 66,3 g p-Chlorphenylhydrazin-hydrochlorid und 300 ml Aethanol wird 1 1/2 Stunden gerührt
30 und dann 1 1/2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen, dann im Eisbad abgekühlt und die Kristalle werden filtriert. Der Filterkuchen wird getrocknet, mit eiskaltem Aethanol und dann mit Hexan/Aethanol (1/1) gewaschen und getrocknet.
35 Die resultierenden 97,1 g Feststoff werden im Eisbad unter

Stickstoff mit 500 ml Wasser gerührt, filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 78,8 g (56,5% der Theorie) (6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-carbazolyl)-methylmalonsäure-diäthylester, Smp. 129-130°C.

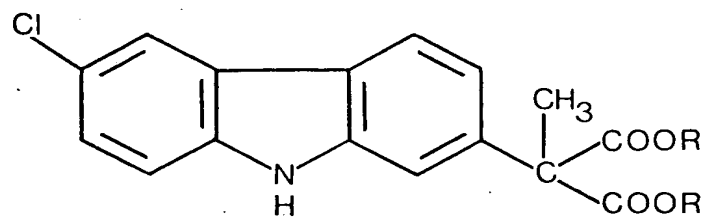
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 6-Chlor- α -methyl-carbazol-2-essigsäure, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



I

5 worin R nieder-Alkyl ist,
durch Behandlung mit Chlor aromatisiert und die erhaltene
Verbindung der Formel



II

worin R die obige Bedeutung hat,
10 hydrolysiert und decarboxyliert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass man eine Verbindung der Formel I, worin R Aethyl ist,
verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin R Methyl ist, verwendet.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Aromatisierung in einem aprotischen Lösungsmittel, insbesondere Toluol, durchführt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass man das Chlor innerhalb von etwa 2 bis 8 Stunden, vorzugsweise etwa 4 Stunden, der Verbindung der Formel I zugibt.

6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Aromatisierung zwischen etwa 50°C und Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches, insbesondere bei etwa 75°C, durchführt.

* * *